ACENT (*ANTICANCER* NANO TRANSDERMAL) KOMBINASI GNETIN C DAN TRANSRESVERATROL DARI BIJI MELINJO SEBAGAI AGEN KEMOPREVENSI UNTUK OPTIMALISASI TATA LAKSANA KANKER PAYUDARA

KARYA ILMIAH YANG DIAJUKAN UNTUK MENGIKUTI PEMILIHAN MAHASISWA BERPRESTASI TINGKAT NASIONAL

OLEH

KINTAN NUR ROMADHONA

NIM 1608010078

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO

PURWOKERTO, 2019

LEMBAR PENGESAHAN

Judul Karya Tulis : ACENT *(ANTICANCER* NANO TRANSDERMAL) GNETIN C DAN TRANS-RESVERATROL BIJI MELINJO SEBAGAI AGEN KEMOPREVENSI UNTUK OPTIMALISASI TATA LAKSANA KANKER PAYUDARA

Bidang Karya Tulis : IPA (Alam dan Formal)

Nama : Kintan Nur Romadhona

NIM : 1608010078

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Farmasi

Universitas : Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Dosen Pembimbing : Dr. Nunuk Aries Nurulitas, M.Si., Apt

NIP/NIDN : 0602047503

Purwokerto, 17 April 2019

Dosen Pembimbing

(Dr. Nunuk Aries Nurulitas, M.Si., Apt)
NIP/NIDN. 0602047503

Mahasiswa,

(Kintan Nur Romadhona)
NIM. 1608010078

Wakil Rektor Bidang Kemahasiswaan

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO

(Ir. Amin Suyadi, M.P)
NIP/NIDN. 196510101993031004

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Alhamdulillahirabil'alamin segala puji bagi Allah subhanahu wa ta'ala yang telah melimpahkan rahmat, hidayah serta karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini yang berjudul "ACENT (*ANTICANCER* NANO TRANSDERMAL) KOMBINASI GNETIN C DAN TRANSRESVERATROL SEBAGAI AGEN KEMOPREVENSI UNTUK OPTIMALISASI TATA LAKSANA KANKER PAYUDARA". Karya Tulis Ilmiah ini disusun untuk mengikuti seleksi mahasiswa berpestasi nasional 2019. Dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini, penulis mendapat banyak bantuan, masukan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Untuk itu, melalui kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dr. Nunuk Aries Nurulita, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
2. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto dan pihak lain yang telah memberikan dukungan dan terkait penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
3. Kedua orang tua saya yang telah mendoakan saya demi kelancaran pembuatan karya tulis ilmiah ini.
4. Teman-teman saya yang telah memberikan semangat kepada saya untuk menyusun Karya Tulis Ilmiah ini.

Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat memberikan manfaat kepada kita semua dan untuk kemajuan bangsa.

Wassalamu'alaikum.wr.wb.

Purwokerto, 07 April 2019

Penulis

DAFTAR ISI

DAFTAR GAMBAR

BAB 1
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyebab kematian kedua di dunia setelah kardiovaskuler dan diperkirakan mencapai 9,6 juta kematian pada tahun 2018 (WHO, 2018). Bahkan, diperkirakan pada tahun 2030 kejadian tersebut dapat mencapai hingga 26 juta orang dan 17 juta di antaranya meninggal akibat kanker, dan peningkatan lebih cepat terjadi di negara miskin dan berkembang. Pengobatan kanker untuk rawat jalan pada periode januari-juni 2014 dilaporkan menempati urutan ke-2 dengan jumlah kasus 88.106 dan pembiayaan sebesar Rp 124,7 milyar. Rawat inap menempati urutan ke-5, dengan jumlah kasus 56.033 dan pembiayaan sebesar Rp 313,1 milyar (Pusat Data Informasi Kesehatan Kemenkes RI, 2013). Kanker payudara yang terjadi di Indonesia masih memiliki prevalensi tertinggi yaitu 18,6% pada tahun 2010 dan meningkat menjadi 21,4% atau 48.998 dari 60.000 total kasus kanker yang terjadi pada wanita (WHO, 2014). Kanker payudara terus mengalami peningkatan, pada tahun 2018 kematian akibat kanker payudara mencapai 627.000 jiwa (Yayasan Kanker Payudara Indonesia, 2018)

Kanker payudara adalah pertumbuhan sel yang abnormal pada jaringan payudara seseorang. Payudara wanita terdiri dari lobulus (kelenjar susu), duktus (saluran susu), lemak dan jaringan ikat, pembuluh darah dan *limfe*. Sebagian besar kanker payudara bermula pada sel-sel yang melapisi duktus (kanker duktal), beberapa bermula di lobulus (kanker lobular), serta sebagian kecil bermula di jaringan lain (Suryaningsih dan Sukaca, 2009). Tatalaksana yang biasa dilakukan pada kanker payudara adalah kemoterapi, radioterapi dan pembedahan (Kemenkes, 2010). Pembedahan merupakan terapi pertama yang biasanya dilakukan terhadap penderita kanker, sedangkan agen kemoterapi merupakan salah satu terapi farmakologi yang digunakan pada kanker payudara tahap akhir III dan IV atau jika ukuran tumor terlalu besar untuk diangkat dan sudah menyebar. Agen kemoterapi memiliki efek samping sangat kuat dan tidak hanya membunuh sel-sel kanker, tetapi juga menyerang sel-sel sehat, terutama sel yang membelah dengan cepat, misalnya sel rambut,

sumsum tulang belakang, kulit, mulut dan tenggorokan serta saluran pencernaan (Dharma, 2015). Selain itu permasalahan yang mendasar pula dari kanker payudara adalah tingkat kekambuhan walaupun telah dioperasi. Bahkan sekitar 90% pasien yang sembuh setelah dioperasi ternyata masih memiliki risiko kekambuhan (Prima *et al*., 2010).

Oleh karena perlu adanya agen kemoprevensi yang berpotensi sebagai agen pendamping kemoterapi pada tata laksana kanker payudara. Agen kemoprevensi yang dimaksud disini umumnya memiliki aktivitas menghambat pertumbuhan tumor melalui mekanisme *cell cycle arrest*, pemacuan apoptosis ataupun menghambat ekspresi protein yang berperan dalam *Multi Drug Resistance.* Tujuannya adalah untuk meningkatkan sensitifitas sel kanker serta mengurangi efek samping yang ditimbulkan oleh agen kemoterapi. Biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) merupakan bagian dari tanaman melinjo yang banyak tumbuh di Indonesia. Ekstrak biji melinjo mengandung stilbenoid yang berpotensi sebagai antikanker yaitu transresveratrol dan gnetin C yang dapat menginduksi apoptosis sel kanker (Kato *et al*., 2011).

ACENT (*Anticancer* Nano Transdermal) dengan zat aktif berupa senyawa stilbenoid, yaitu transresveratrol dan gnetin C dari biji melinjo dengan bentuk sediaan yang dipilih berupa transdermal *minimally invasive patches* yang berisikan nanopartikel yang dibuat dengan metode gelasi ionik dengan tujuan meningkatkan permeabilitas, bioavaibilitas, efektifitas dan pelepasan zat aktif dapat terjadi secara berkala sehingga dapat memperpanjang durasi zat aktif dan langsung terserap menuju reseptor atau sel kanker sehingga nanopartikel dapat menembus sel-sel kanker yang melapisi duktus (saluran susu) yang disebut kanker duktal, beberapa bermula di lobulus (kelnjar susu) disebut sebagai kanker lobular.

Diharapkan dengan diusulkannya gagasan “ACENT (*Anticancer* Nano Transdermal)” dapat mengoptimalkan tata laksana kanker payudara dan dapat mencapai target Sustainable Development Goals (SDGs) tujuan ke-3 yaitu “Menjamin kehidupan yang sehat serta mendorong kesejahteraan hidup untuk seluruh masyarakat pada semua umur”.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam Karya Tulis Ilmiah ini adalah :

1. Bagaimanakah efektifitas tatalaksana pada kanker payudara saat ini?
2. Bagaimanakah efektifitas dari biji melinjo *(Gnetum gnemon* L.*)* sebagai agen kemoprevansi pada optimalisasi tata laksana kanker payudara?
3. Apakah bentuk sediaan nano transdermal biji melinjo sesuai dijadikan agen kemoprevansi pada optimalisasi tata laksana kanker payudara?
4. Bagaimanakah rancangan penelitian jangka panjang ACENT untuk optimalisasi tata laksana kanker payudara?

1.3 Tujuan

Tujuan dalam Karya Tulis ilmiah ini adalah :

1. Untuk mengetahui efektifitas tatalaksana pada kanker payudara saat ini
2. Untuk mengetahui efektifitas dari biji melinjo *(Gnetum gnemon L.)* sebagai agen kemoprevansi pada optimalisasi tata laksana kanker payudara.
3. Untuk mengetahui kesesuaian sediaan nano transdermal biji melinjo sebagai agen kemoprevansi pada optimalisasi tata laksana kanker payudara
4. Untuk mengetahui rancangan penelitian jangka panjang ACENT untuk optimalisasi tata laksana kanker payudara.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat teoritis

Manfaat teoritis dari hasil penulisan ini berupa inovasi baru yang dapat dijadikan informasi dan menambah wawasan yang edukatif mengenai kajian ilmiah dalam pengembangan keillmuan dibidang farmasi dan mengembangkan kreativitas mahasiswa dengan menyalurkan ide yang inovatif serta memecahkan masalah kesehatan masyarakat.

1.3.1 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari gagasan ini adalah sebagai rekomendasi upaya preventif dan optimalisasi tata laksana pada kanker payudara, sehingga harapannya dapat dimanfaatkan dan dikembangkan oleh

industri farmasi dan didukung oleh pemerintah untuk meningkatkan harapan hidup masyarakat yang menderita kanker payudara.

1.5 Metode Penulisan

Metode yang digunakan dalam pembuatan karya tulis ini adalah secara deduktif dengan pengumpulan data primer, bersumber dari informasi aktual di Indonesia dan kemudian digunakan untuk mencari solusi. Literatur yang digunakan adalah jurnal, laporan penelitian, data dari World Health Organization, Badan Penanggulangan Payudara Nasional, Bapenas (Badan Perencanaan Nasional terkait *SDGs*) dan *Guideline* terapi kanker berskala nasional maupun internasional. Studi tinjauan pustaka ini berasal dari analisis dan sintesis berbagai referensi terkait. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur ini adalah: "*Suistainable Development Goals*", "Kanker payudara", "biji melinjo", “Sediaan transdermal dan "nano partikel" yang dapat diunduh secara online di jurnal internasional, situs web dan situs web lokal, seperti Google Scholar dan medline pubmed *(US National Library of Medicine National Institutes of Health), science direct*. Teknik pengambilan sampel dipilih dengan menggunakan metode *purposive sampling.* Sampel yang dipilih dengan kriteria berikut:

1. Jumlah orang yang menderita kanker payudara baik skala nasional maupun internasional dalam 10 tahun terakhir yaitu pada tahun 2007 hingga tahun 2018.
2. Tata laksana penyakit kanker yang masih digunakan di Indonesia selama 10 tahun terakhir yaitu pada tahun 2007 hingga tahun 2018.

Semua studi *SDGs*, biji melinjo, sediaan transdermal dan nano partikel yang berkaitan dengan kanker payudara termasuk dalam tinjauan. Artikel yang diambil dibagi menjadi dua kategori: 1) studi retrospektif skala besar dan 2) studi prospektif. Setelah mendapatkan poin yang diinginkan, maka kumpulan ringkasan jurnal disatukan untuk membentuk karya ilmiah bertema “*Sustainable Development Goals 2030*”. Dari hasil studi literatur ini dapat diketahui tingkat validitas bahwa karya ilmiah ini memiliki potensi besar untuk diimplementasikan.

BAB II
TELAAH PUSTAKA

2.1 Kanker Payudara

Kanker payudara adalah pertumbuhan sel yang abnormal pada jaringan payudara seseorang. Payudara wanita terdiri dari lobulus (kelenjar susu), duktus (saluran susu), lemak dan jaringan ikat, pembuluh darah dan *limfe*. Sebagian besar kanker payudara bermula pada sel-sel yang melapisi duktus (kanker duktal), beberapa bermula di lobulus (kanker lobular), serta sebagian kecil bermula di jaringan lain. Gejala kanker payudara umumnya juga tampak dari adanya pembengkakan di salah satu payudara, tarikan pada puting susu atau puting susu terasa gatal, serta nyeri. Pada kanker payudara stadium lanjut, dapat timbul nyeri tulang, pembengkakan lengan, ulserasi kulit, atau penurunan berat badan (Suryaningsih dan Sukaca, 2009).

Kanker payudara pada umumnya berupa ductal breast cancer yang invasif dengan pertumbuhan tidak terlalu cepat (Tambunan dan Lukito, 2007). Resiko terjadinya kanker payudara karena mutasi pada gen ini sebesar 80-90 % pada wanita. Gen BRCA 2 mempunyai ukuran 70 kb dan terdiri dari 27 ekson, terletak pada kromosom 13q12. Gen p53 secara normal menyandi protein dengan berat molekul 53 kDa yang terlibat dalam kontrol pertumbuhan sel. Terjadinya mutasi pada gen ini dapat menyebabkan pertumbuhan sel menjadi tidak terkontrol (Gondhowiarjo, 2004). Awalnya, proses metastase kanker payudara diinisiasi oleh adanya aktivasi atau overekspresi beberapa protein, misalnya reseptor estrogen (ER) dan c-erbB-2 (HER2) yang merupakan protein predisposisi kanker payudara (Fuqua, 2001; Eccles, 2001). Sekitar 50% kasus kanker payudara merupakan kanker yang tergantung estrogen dan sekitar 30% kasus merupakan kanker yang positif mengekspresi HER-2 berlebihan. Kedua protein tersebut selain berperan dalam metastasis, juga berperan dalam perkembangan kanker payudara (early cancer development). Estrogen berikatan dengan reseptor estrogen (ER) membentuk kompleks reseptor aktif dan mempengaruhi transkripsi gen yang mengatur proliferasi sel. Estrogen dapat memacu ekspresi protein yang berperan dalam cell cycle progression, seperti Cyclin D1, CDK4 (cyclin-

dependent kinases4), Cyclin E dan CDK2. Aktivasi reseptor estrogen juga berperan dalam aktivasi beberapa onkoprotein seperti Ras, Myc, dan CycD1. Aktivasi protein ini mengakibatkan adanya pertumbuhan berlebih melalui aktivasi onkoprotein yang lain seperti PI3K, Akt, Raf dan ERK (Borg, 2005).

Proses terjadinya hiperekspresi protein yang menyebabkan kanker tersebut terdiri dari 3 tahap, yaitu sebagai berikut (Panis *et al*., 2012) :

a. Inisiasi

   Tahap permulaan dimana sel normal berubah menjadi premaligna. Karsinogen harus merupakan mutagen yaitu zat yang dapat menimbulkan mutasi gen. Pada tahap inisiasi karsinogen bereaksi dengan DNA menyebabkan ampifikasi gen dan produksi copy multipel gen.

b. Promosi

   Promotor adalah zat non mutagen tetapi enaikan reaksi karsinogen dan dapat menimbulkan amplifikasi gen. Sifat-sifat promotor adalah mengikuti kerja inisiator, perlu paparan berkali-kali, keadaan dapat mengubah ekspresi gen seperti hiperplasi, induksi enzim, induksi differensiasi.

c. Progresi

   Pada progresi ini terjadi aktivasi, mutasi, atau hilangnya gen. Pada progresi ini timbul perubahan benigna menjadi premaligna dan maligna.

2.2 Stadium pada kanker payudara

Stadium dalam kanker merupakan deskripsi kondisi kanker agar dapat ditentukan cara pengobatan yang tepat (Suryaningsih dan Sukaca, 2009).

Stadium kanker payudara berdasarkan Sistem Klasifikasi TNM *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 2010 Edisi 7, untuk Kanker Payudara**:**

a. Stage I

   Tumor lebih kecil dari 2 cm (1 inci). Tidak ada kanker yang ditemukan di kelenjar getah bening di ketiak, atau di luar payudara.

b. Stage II

   Tumor antara 2 dan 5 cm (1 dan 2 inci). Kanker dapat secara mungkin atau mungkin tidak ditemukan di kelenjar getah bening di ketiak atau

tumor lebih besar dari 5 cm (2 inchi). Kanker tidak ditemukan di kelenjar getah bening di ketiak.

c. Stage III

Tumor lebih kecil dari 5 cm (2 inci) dengan kanker juga di kelenjar getah bening yang saling menempel atau tumor lebih besar dari 5 cm. (2 inci), atau kanker melekat pada bagian lain dari area payudara termasuk dinding dada, tulang rusuk, dan otot,

d. Stage IV

Tumor telah menyebar ke bagian lain dari tubuh, seperti tulang, paru-paru, hati, atau otak.

Tingkat kelangsungan hidup saat kanker dideteksi sejak dini, tingkat ketahanan hidup lima tahun sangat tinggi. Tingkat ketahanan hidup lima tahun setinggi 95% ketika kanker di Tahap 1 lebih kecil dari satu sentimeter. Bahkan ketika kanker jatuh ke dalam kategori Tahap II, tingkat ketahanan hidup lima tahun mendekati 70% (American Cancer Society, 2016).

2.3 Kemoterapi pada kanker payudara

Kemoterapi adalah proses pemberian obat – obatan anti kanker dalam bentuk pil cair atau kapsul atau melalui infus yang bertujuan membunuh sel kanker,salah satunya adalah sel kanker pada payudara, tetapi penggunaan kemoterapi tidak selektif dan sangat toksik bagi jaringan lain yang normal (Dharma, 2015). Ada 3 jenis kemoterapi yaitu :

1. Adjuvant kemoterapi adalah terapi tambahan setelah pembedahan, yang bertujuan untuk mendapatkan penyembuhan yang sempurna dan memperlama timbulnya metastasis.
2. Neoadjuvant adalah pemberian kemoterapi pada penderita kanker yang belum pernah melakukan pembedahan atau radiasi (stadium III), yang bertujuan untuk memperkecil ukuran tumor dan kontrol mikrometastasi.
3. Kemoterapi primer (paliatif) adalah terapi yang diberikan pada stadium lanjut (IV), yang bertujuan untuk mempertahankan kualitas hidup yang baik, kontrol progresi tumor, dan memperlama harapan hidup.

Efek samping dari kemoterapi timbul karena obat-obatan kemoterapi sangat kuat dan tidak hanya membunuh sel-sel kanker, tetapi juga menyerang sel-sel sehat, terutama sel yang membelah dengan cepat, misalnya sel rambut, sumsum tulang belakang, kulit, mulut dan tenggorokan serta saluran pencernaan. Akibatnya adalah rambut rontok, hemoglobin, trombosit, dan sel darah putih berkurang, tubuh lemah, merasa lelah, sesak napas, mudah mengalami perdarahan, mudah ter infeksi, kulit membiru/menghitam, kering, serta gatal, mual, muntah, nyeri pada perut, menurunkan nafsu seks dan kesuburan karena perubahan hormon (Dharma, 2015).

2.4 Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* L.)

Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) adalah Tumbuhan yang mudah ditemui di Indonesia. Melinjo merupakan tumbuhan biji terbuka atau gymnospermae yang bijinya tidak terbungkus daging buah, biji melinjo hanya terbungkus kulit luar. Melinjo merupakan tumbuhan yang dapat hidup didaerah kering maupun lembab.

Klasifikasi ilmiah dari melinjo adalah sebagai berikut (Manner, 2006):

Kerajaan : Plantae

Divisi : Gnetophyta

Kelas : Gnetopsida

Ordo : Gnetales

Famili :Gnetaceae

Genus :*Gnetum*

Spesies : *Gnetum gnemon* L.

Pada penelitian sebelumnya, biji melinjo telah dibuktikan mengandung 9,11% protein, 16,4% lemak, 58% pati, dan metabolit sekunder. Beberapa senyawa bioaktif ditemukan dimelinjo, seperti saponin, tanin, dan flavonoid (Kato 2011; Santoso. 2010; Siswoyo. 2011). Berdasarkan penelitian Mori (2008), ditentukan bahwa melinjo kaya akan komponen polifenol yang disebut reserveratrol (Hisada et al., 2005). Ekstrak biji melinjo mengandung 6 macam senyawa stilbenoid, yaitu *trans*-resveratrol (3,5,4'-*tryhydroxy-trans-stilbene*), *gnetin* C, *gnetin* L, *gnemonoside* A, *gnemonoside* C, dan *gnemonoside* D

(Kato *et al.*, 2009). Hasil penelitian menyatakan bahwa biji melinjo berpotensial sebagai antitumor dengan dosis 50-100mg perhari (Narayanan *et al.*, 2015). Biji melinjo memiliki kemampuan apoptosis pada sel kanker payudara bahkan memiliki potensi yang sama besar terhadap jenis kanker lain yaitu kanker kolon, prostrat, dan pankreas (Narayan et al., 2015). Senyawa stilbenoid memiliki aktivitas kemopreventif dan antikanker dimana resveratrol dapat meningkatkan apoptosis sel MCF-7 / ASPP1 (apoptosis stimulation protein of p53 (Tatefuji *et al.*, 2014).

2.5 Sediaan Transdermal

Transdermal adalah salah satu penghantaran obat dan dalah satu bentuk sediaan transdermal adalah patch. Sediaan patch ada dua tipe membran dan matriks. Efektifitas suatu sediaan farmasi ditentukan oleh jumlah obat yang terlepas dari pembawa dan selanjutnya terpenetrasi. Jumlah obat terlepas dari sedian patch tipe membran ditentukan oleh reservoir dan polimer yang berfungsi sebagai membran pengontrol pelepasan. Sedangkan sediaan tipe matriks ditentukan oleh komposisi matriks pembentuknya (Hendradi *et al*, 2011). Rute transdermal merupakan alternatif dari pengobatan oral dan intravena (Singh *et al*., 2014). Kelebihan obat transdermal dibandingkan dengan rute konvensional diantaranya menghindari lingkungan gastrointestinal dimana obat dapat terdegradasi (Singh *et al.*, 2012), menghindari *first pass effect* di mana molekul obat aktif dapat dikonversi menjadi molekul tidak aktif atau molekul yang menimbulkan efek samping (Singh *et al*., 2012).

2.6 Aplikasi nanopartikel pada kesehatan

Penghantaran nanopartikel dideskripsikan sebagai formulasi suatu partikel yang terdispersi pada ukuran nanometer atau skala per seribu mikron. Batasan ukuran partikel yang pasti untuk sistem ini masih terdapat perbedaan karena nanopartikel pada sistem penghantaran obat berbeda dengan teknologi nanopartikel secara umum. Pada beberapa sumber disebutkan bahwa nanopartikel baru menunjukkan sifat khasnya pada ukuran diameter di bawah 100 nm, namun batasan ini sulit dicapai untuk sistem nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat (Martien *et al*., 2012). Beberapa kelebihan

nanopartikel adalah kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal kemampuan untuk menembus dinding sel yang lebih tinggi, baik melalui difusi maupun opsonifikasi, dan fleksibilitasnya untuk dikombinasi dengan berbagai teknologi lain sehingga membuka potensi yang luas untuk dikembangkan pada berbagai keperluan dan target (Martien *et al*., 2008).

BAB III
ANALISIS DAN SINTESIS

3.1 Analisis Efektifitas terapi kanker payudara

Kanker payudara pada umumnya berupa ductal breast cancer yang invasif dengan pertumbuhan tidak terlalu cepat (Tambunan, 2003). Kanker payudara lebih kurang 60%-80% ditemukan pada stadium lanjut yang berakibat fatal dan biasanya diatasi dengan pembedahan sebagai terapi tahap yang paling awal (Prima *et al*., 2010). Permasalahan yang mendasar pula dari kanker payudara adalah tingkat kekambuhan walaupun telah dioperasi. Bahkan sekitar 90% pasien yang sembuh setelah dioperasi ternyata masih memiliki risiko kekambuhan (Prima *et al.*, 2010). Sedangkan terapi dengan menggunakan agen kemoterapi diberikan sebagai adjuvant ketika masih stadium awal dan neoadjuvant jika tumor/kanker terlalu besar, dimana terapi ini merupakan terapi farmakologi yang digunakan pada kanker payudara ketika tahap akhir III dan IV.

Menurut Komite Penanggulangan Kanker Nasional dalam Panduaan Penatalaksanaan Kanker Payudara, Kemoterapi yang diberikan dapat berupa obat tunggal atau berupa gabungan beberapa kombinasi obat kemoterapi. Beberapa kombinasi kemoterapi yang telah menjadi standar lini pertama (*first line*) pada tata laksana saat ini adalah :

a. AC

   Doxorubicin 60mg/m^2 IV, day 1, Cyclophoshmaide 600mg/m^2 IV day 1
   Repeat cycles every 21 days for 4 cycles

b. CAF

   Cyclophospamide 500 mg/m^2, hari 1, Doxorubin 50 mg/m^2, hari 1
   5 Fluoro Uracil 500 mg/m^2, hari 1, Interval 3 minggu / 21 hari, 6 siklus

c. CEF

   Cyclophospamide 500 mg/m^2, hari 1, Epirubicin 70 mg/m^2, hari 1
   5 Fluoro Uracil 500 mg/m^2, hari 1, Interval 3 minggu / 21 hari, 6 siklus

d. CMF

   Cyclophospamide100 mg/m^2, hari 1 s/d 14 (oral) (dapat diganti injeksi cyclophosphamide 500 mg/m2, hari 1 & 8), Methotrexate 50 mg / m^2 IV

5 Fluoro-uracil 500 mg/m2 IV,hari 1 & 8 interval 3-4 minggu, 6 siklus

e. AC

Adriamicin 80 mg/m^2 ,hari 1. Cyclophospamide 600 mg/m^2, hari 1

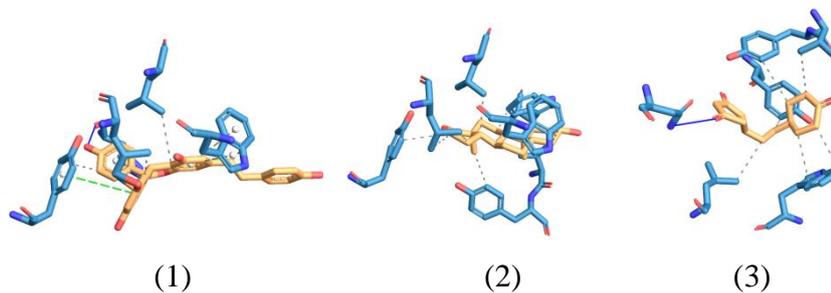
Interval 3-4 minggu, 4 siklus

Masalah utama pada terapi dengan menggunakan agen kemoterapi adalah adanya hubungan antara kekambuhan dengan faktor pemberian terapi agen kemoterapi sebagai adjuvant kemoterapi dapat menurunkan risiko kambuh sebesar 0,45 kali pada kekambuhan lokal dan 0,42 pada kekambuhan regional (Aaleders., *et al* 2016). Selain itu agen kemoterapi tidak hanya dapat membunuh sel kanker tetapi memiliki efek samping yang dapat mematikan sel-sel normal yang lain. Oleh karena itu, dalam mengatasi kekambuhan, meningkatkan efektifitas terapi dan mengurangi efek samping dari agen kemoterapi yang dilakukan pada saat ini memerlukan adanya zat yang dapat dijadikan sebagai agen kemoprevensi dimana memiliki efektifitas untuk membunuh sel kanker tanpa membunuh sel normal.

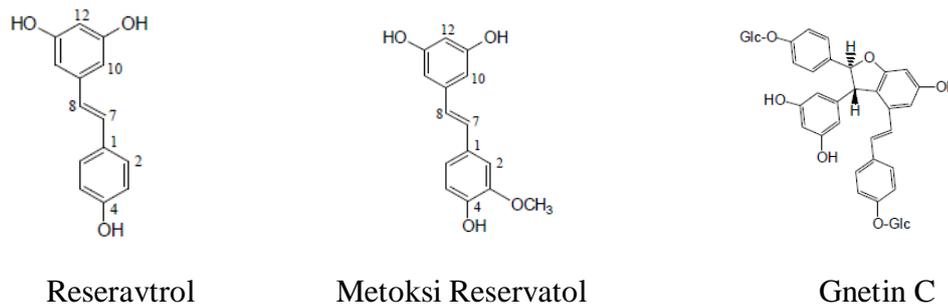
3.2 Efektifitas biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap kanker payudara

Biji melinjo mengandung metabolit sekunder yang berpotensi membunuh sel kanker tanpa merusak sel yang lain bahkan meningkatkan efektifitas bila dikombinasikan dengan terapi yang ada pada saat ini di Indonesia. Biji melinjo mengandung stilbenoid yang jarang ditemui pada tumbuhan lain. Bubuk Melinjo Seeds Exstract (MSE) yang diekstraksi dengan komposisi mengandung 91% MSE dan 9% dekstrin yang diperoleh dari Yamada Bee Company, Inc. (Okayama, Jepang) memiliki monomer resveratrol dan kandungan turunan dimer dari bubuk MSE adalah sebagai berikut: 1,2 mg / g trans-resveratrol, 28 mg / g gnetin C, 102 mg / g gnemonoside A, 47 mg / g gnemonoside D (yang resveratrol turunan dimer), serta turunan lainnya (Ikuta Tomoki *et al*., 2015). Senyawa stilbenoid memiliki aktivitas kemopreventif dan antikanker dimana resveratrol dapat meningkatkan apoptosis sel MCF-7 / ASPP1 (*apoptosis stimulation protein of p53*).

Berdasarkan hasil analisis dengan molekuler docking membutikan bahwa gnetin menunjukan adanya 8 ikatan pada asam amino MCF-7 yang mirip dengan ligan alami, dimana ikatan yang berinteraksi adalah ikatan hidrogen,

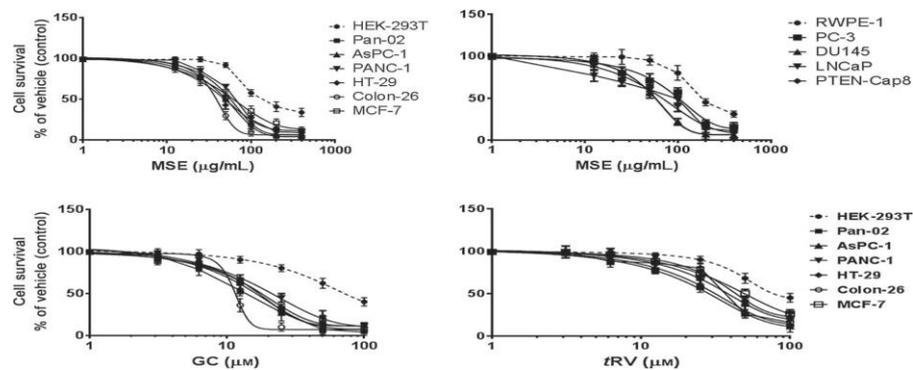
ikatan hidrofob dan ikatan pi yaitu *VAL 54B, VAL54B, TYR 55B, TYR 216B, TRP 227B, LEU 306B, LEU 306B, LEU 306B*. Dengan adanya ikatan tersebut berarti gnetin C dan transresveratrol merupakan site pengikatan aktif dan sesuai dengan residu asama amino pada MCF-7 (Gambar 1). Oleh karena itu hanya kedua senyawa stilbenoid tersebut yang dijadikan sebagai komponen aktif pada sediaan ACENT karena akan meningkatkan kepotenan dari biji melinjo sebagai agen kemoprevensi pada tata laksana kanker payudara.

Gambar 1. (1) Interaksi docking gnetin C dan MCF 7 (2) ligan alami dengan MCF-7 (3) transresveratrol dengan sel MCF-7

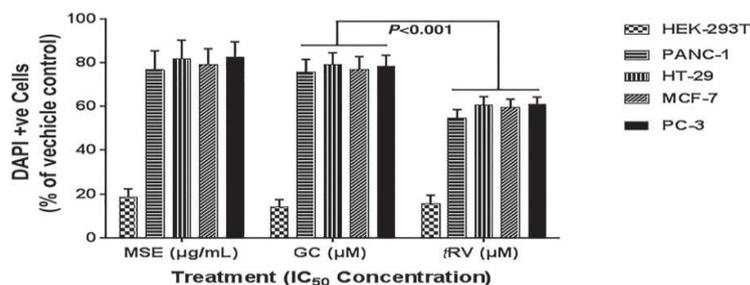
Berikut struktur dari setiap jenis senyawa yang berkhasiat sebagai antikanker pada biji melinjo (Yanaghira *et al.*, 2012) :

Reseravtrol Metoksi Reservatol Gnetin C

Gambar 2. Resveratrol dan Stelbenoids pada biji melinjo

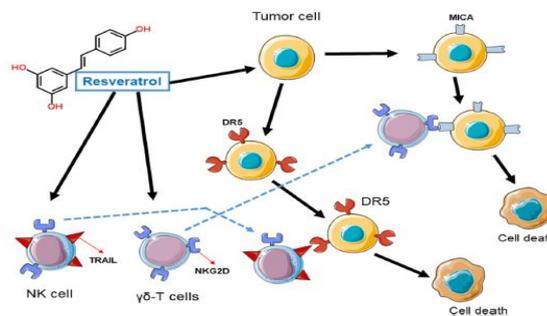
Beberapa penelitian tersebut menujukan bahwa biji melinjo dapat membunuh sel kanker, tetapi tidak membunuh sel normal lainnya. Hal terkait toksisitas tersebut dibuktikan oleh hasil penelitian yang menyatakan bahwa dengan konsumsi biji melinjo 4000mg/hari terbukti tidak memiliki efek samping (Tatefuji *et al.*, 2014). Hasil penelitian lain juga menyatakan bahwa

biji melinjo berpotensial sebagai antitumor dengan dosis 50-100mg perhari (Narayanan *et al.*, 2015).

ACENT dapat dibuat dengan biji melinjo yang telah diekstrak lalu diisolasi komponen zat aktifnya pada biji melinjo yaitu gnetin C dan transreservatol dikarenakan keduanya memiliki potensi yang hampir setara terhadap sel kanker (Gambar 3).

Gambar 3. Grafik potensial kandungan biji melinjo terhadap % pertahanan hidup sel kanker (Narayan., *et al* 2015)

Dari gambar tersebut terbukti bahwa ekstrak melinjo, gnetin C ataupun reservatrol memiliki potensial yang tinggi sebagai anti kanker karena ekstrak biji melinjo, gnetin C dan reservatrol memiliki IC50 terhadap MCF-7 se 37,3 ± 0,9 µg / mL, 13.13 ± 0.61 µg / mL † 31.34 ± 6 µg / mL. Efektifitas biji melinjo sebagai anti kanker dibuktikan pula dengan data penandaan pada DAPI dimana sel yang mengalami apoptosis juga dikenali dengan penandaan inti dimana sel kanker mengalami kondensasi dengan pewarna *fluorescence Hoechst* atau DAPI. Berikut efektifitas konsentrasi ekstrak biji melinjo pada DAPI sel kanker :

Gambar 4. Perbandingan IC 50 biji melinjo dengan DAPI sel kanker (Narayan., *et al* 2015).

Oleh karena itu biji melinjo sangat berpotensial dijadikan bentuk sediaan dan digunakan pada tata laksana kanker dimana sediaan harus mempertahankan stabilitas zat aktif dari biji melinjo (Gambar 4).

Mekanisme apoptosis pada sel kanker yaitu terjadi induksi kerusakan ligan (damaged self) di sel tumor oleh resveratrol. Sel-sel kanker yang terkena resveratrol mengatur terjadinya kerusakan protein, seperti kematian reseptor 5 (DR5) atau ligan untuk reseptor imun NKG2D termasuk MICA atau ULBPs. Keterlibatan protein-protein ini oleh sel-sel kekebalan tubuh, mengekspresikan reseptor terikat dengan (NKG2D receptor) atau ligan (TRAIL) yang menyebabkan kematian sel kanker (Gambar 5).

Gambar 5. Mekanisme zat aktif biji melinjo dalam membunuh sel kanker

3.3 Bentuk sediaan ACENT (ANTI CANCER NANO TRANSDERMAL)

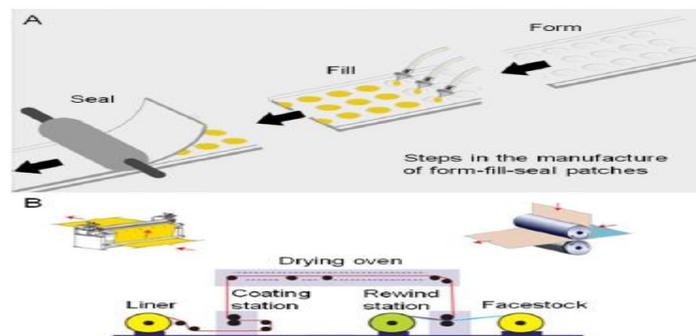
Gnetin C dan tranveratrol memiliki bioavailabilitas yang berbeda. Menurut banyak penelitian yang menunjukan transresveratrol memiliki bioavailabilitas buruk dan metabolismenya cepat. Hal tersebut merupakan hambatan penggunaannya dalam praklinis manusia (Kumar dan Ahmad., 2011). Walaupun zat lain memiliki seperti GC memiliki bioavailabilitas yang sangat baik, dimana GC dapat dipertahankan dalam plasma lebih lama dari 96 jam, dan memiliki waktu tinggal rata-rata (MRT) 36 jam, relatif 24 jam untuk tRV, dengan tmax 12 jam membuat efektifitas dari biji melinjo sebagai kemoprotektor bisa menjadi tidak optimal (Smoliga dan Hausenblas. 2011).

Oleh karena itu agar memperbaiki bioavaibilitas dan efektifitas dibuatlah sediaan transdermal patch yang berefek secara lokal. Hal tersebut dikarenakan sediaan transdermal mempunyai kelebihan yaitu :

1. Praktis, sederhana, dan mudah digunakan oleh pasien, sehingga meningkatkan kepatuhan pasien dalam terapi

2. Mengurangi frekuensi pemakaian sediaan karena sediaan transdermal dirancang untuk digunakan dalam durasi yang relatif panjang bahkan sampai dengan beberapa hari
3. Menghindarkan terjadinya interaksi yang kurang menguntungkan antara obat dengan saluran cerna, seperti obat rusak maupun saluran cerna terganggu (Prausnitz dan Langer, 2008).

Selain itu dipilihnya sediaan transdermal patch yang berefek secara lokal karena zat aktif dapat mencapai tempat kerja *(site of action)* sehingga efektifitas yang dihasilkan akan lebih tinggi. Selain itu untuk mengoptimalisasi boavailibilitas dan efektifitas ACENT dibuat menjadi sediaan transdermal yang berisi nanopartikel dikarenakan dengan dibuatnya menjadi skala per seribu mikron akan menjadikan jumlah pelepasannya cukup besar sehingga ketersediaannya untuk berprentesasi juga besar.

Berikut ini aplikasi nanopartikel biji melinjo dengan kitosan sebagai carrier pada sediaan transdermal patch:

Gambar 5. Proses pengaplikasian nanopartikel pada sediaan transdermal

Jenis sediaaan transdermal patch diatas adalah *minimally invasive patches* yang biasa digunakan sebagai nanopatch karena pelepasan zat aktif dapat terjadi secara berkala sehingga dapat memperpanjang durasi dari obat (zat aktif). Secara umum perjalanan sediaan ini setelah diaplikasikan melewati tiga kompartemen yaitu: permukaan kulit, stratum korneum, dan jaringan. Stratum korneum dapat berperan sebagai reservoir bagi vehikulum yaitu tempat sejumlah unsur pada obat masih berkontak dengan permukaan kulit, selanjutnya zat aktif berikatan pada lapisan yang dilewati seperti pada epidermis, dermis hingga menembus hipodermis dan pada kanker payudara ini dapat menembus sel-sel kanker yang melapisi duktus (saluran susu) yaitu

kanker duktal, beberapa bermula di lobulus (kelnjar susu) yaitu kanker lobular.

3.4 Rancangan penelitian ACENT

Pada pembuatan nanopartikel terdapat beberapa sistem yang dapat digunakan, yaitu polimer nanopartikel, polimer konjugat, dan nanokristal. Pembuatan ACENT diformulasikan dengan menggunakan sistem polimer. Penggunaan polimer dalam pembuatan nanopartikel dapat ditentukan dengan melihat jenis ikatan yang paling optimal antara gugus fungsi dengan molekul obat, kelebihan spesifik polimer dalam proses biofarmasetis, dan dengan optimasi beberapa alternatif polimer. Oleh karena itu, ACENT ini dibuat dengan menggunakan kitosan sebagai *carrier* obat. Kitosan merupakan polimer yang telah cukup populer digunakan dalam sistem nanopartikel. Hal ini disebabkan karena kitosan memiliki beberapa sifat khas yang tidak dimiliki oleh polimer lain. Kitosan dilaporkan memiliki kemampuan untuk membuka kait antar sel (*tight junction*) (Martien *et al*., 2008).

Salah satu metode sederhana pembuatan nanopartikel kitosan dilakukan dengan metode ionik gelasi. Kitosan dilarutkan pada larutan dengan pH asam untuk mengubah gugus amina (-NH2) menjadi terionisasi positif (-NH3+)., 2006). Secara keseluruhan, sistem yang terbentuk cenderung menyisakan gugus amonium bebas yang akan saling tolak-menolak sehingga melemahkan kompleks nanopartikel yang telah terbentuk. Oleh karena itu, perlu ditambahkan adanya suatu pengikat silang (*crosslinker*) yang mampu menstabilkan muatan positif yang tersisa. Pengikat silang ini harus berupa poli-anion, dan salah satu yang banyak digunakan adalah anion tripolifosfat (TPP) (Bhumkar dan Pokharkar, 2006 ; Kafshgari *et al.*, 2011). Meskipun demikian, sistem ini memiliki kelemahan yaitu stabilitasnya sangat dipengaruhi oleh tingkat keasaman. Oleh karena itu dipilih sodium tripolifosfat sebagai *crosslinker* polianion yang paling banyak digunakan karena berifat tidak toksis dan memiliki multivalen.

Nanopartikel kitosan dibuat menggunakan metode gelasi ionik, yakni kompleksasi polilektrolit antara kitosan yang bermuatan positif dengan tripolifosfat yang bermuatan negatif. Nanopartikel dibuat dengan cara: larutan

kitosan sebanyak 50 mL diletakkan dalam beaker, kemudian diaduk menggunakan pengaduk magnetik. Nanopartikel kitosan-*Tripolyphosphate* (*TPP*) berada di bawah 100 nm dengan tingkat keseragaman dan stabilitas yang tinggi, dengan melihat pengaruh konsentrasi dan rasio volume kitosan dan *TPP* terhadap ukuran, indeks polidispersitas dan potensial zeta. Nanotransdermal patch dimana kitosan memiliki sifat yang dapat melepas obat secara bertahap dalam waktu yang cukup lama, sehingga dapat meminimalkan pemberian berulang. Dengan dibuatnya sediaan transdermal patch akan mengotimalkan kemampuan kandungan zat aktif Biji Melinjo dengan kitosan sebagai carrier.

Pada pembuatan ACENT agar dapat menjadi produk unggulan dan dapat dipakai oleh seluruh lapisan masyarakat, memerlukan beberapa tahap yaitu :

1. Optimasi formulasi

   Mengkaji tentang proses formulasi dengan metode/teknik pengolahan, komposisi bahan tambahan yang sesuai, mempertahankan stabilitas zat aktif dan bersifat inert.

2. Uji aktivitas formula optimum

   Formula optimum yang telah didapat diuji kualitas mutunya, uji efek terapi ACENT dan uji klinis aktivitas anti kanker pada kanker payudara dengan meliputi identifikasi mekanisme kerja, evaluasi efek sinergistik jika digunakan sebagai agen kemoprevensi.

3. Pendaftaran hak paten

   Mendaftarkan secara paten ACENT yang sudah diketahui profil secara farmakokinetik, farmakodinamik dan aspek farmakoterapinya sehinnga didataptkan sediaan yang aman dan efektif terhadap kanker payudara.

4. Distribusi ACENT

   Mengkaji pengenalan dan Pemasaran produk agar ACENT dapat diketahui dan dikenal seluruh lapisan masyarakat secara meluas. Produk didistribusikan pada setiap rumah sakit diseluruh Indonesia karena ACENT merupakan sediaan yang digunakan sebagai langkah kuratif pada pasien kanker payudara.

BAB IV
PENUTUP

3.1 Kesimpulan

Berdasarkan telaah pustaka, analisis dan sintetis pada pembahasan oleh penulis terdapat kesimpulann yang menjawab rumusan masalah, yaitu sebagai berikut :

1. Tata laksana yang masih dilakukan sampai sekarang belum efektif menanggulangi kasus kanker karena masih adanya potensi kekambuhan setelah tatalaksana dilakukan dan adanya efek samping dari agen kemoterapi yang tidak hanya dapat membunuh sel kanker tetapi memiliki efek samping yang dapat mematikan sel-sel normal yang lain.
2. ACENT (*Anticancer* Nano Transdermal) yang terbuat dari ekstrak biji melinjo dengan zat aktif berupa senyawa stilbenoid, yaitu transresveratrol (3,5,4'-*tryhydroxy-trans-stilbene*), *gnetin* C dapat dijadikan sebagai agen kemoprevensi. Mekansimenya yaitu menghambat ekspresi protein yaitu terjadinya kerusakan protein sel kanker, seperti kematian reseptor 5 (DR5) atau ligan untuk reseptor imun NKG2D termasuk MICA atau ULBPs.
3. Nano transdermal sesuai untuk anti kanker pada kanker payudara karena dapat meningkatkan sensitifitas sel kanker serta mengurangi efek samping yang ditimbulkan oleh agen kemoterapi karena dapat meningkatkan biovaibilitas, efektifitas dan pelepasan zat aktif dapat terjadi secara berkala sehingga dapat memperpanjang durasi dari zat aktif saat pengobatan
4. Karya tulis ilmiah ini memuat rancangan penelitian agar ACENT dapat diimplementasikan pada pasien kanker payudara dan menjadi produk unggulan sehingga dapat mendukung aspek kesehatan dengan mengoptimalkan tata laksana kanker payudara untuk mencapai target *Sustainable Development Goals (SDGs)* tujuan ke-3 yaitu menjamin kehidupan yang sehat serta mendorong kesejahteraan hidup untuk seluruh masyarakat disegala umur.

3.2 Rekomendasi

1. Lembaga pendidikan dan lembaga penelitian perlu melakukan penelitian lebih lanjut terkait dengan pembuatan bentuk sediaan, uji preklinis dan klinis pada hewan uji dan manusia.
2. Pihak institusi pemerintah maupun swasta diharapkan mendukung agar ACENT dapat diterapkan dengan memberikan pendanaan agar penelitan dapat diselesaikan hingga tahap akhir.
3. Legalisasi dari ACENT ini diperlukan agar dapat diterapkan untuk optimalisasi tata laksana kanker payudara dengan surat izin dari BPOM, kementrian kesehatan dan lembaga terkait lainnya sebagai pengatur kebijakan.

DAFTAR PUSTAKA

Aalders K, van Bommel A, van Dalen T, Sonke G, van Diest P, Boersma L *et al* 2016. Contemporary risks of local and regional recurrence and contralateral breast cancer in patients treated for primary breast cancer. *European Journal of Cancer*. 63:118-126.

American Cancer Society. 2016. Cancer facts and figure 2016. Cited 5 Februari 2019. Available at https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/cancer-facts-and-figures-2016.pdf

Gusti Agung dan Ni Luh Putu S. 2016. Gambaran Fisik Dan Psikologis Penderita Kanker Payudara Post Mastektomi di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2014. *Arc.Com. Health*. 3(1) : 24 – 35. ISSN: 2527-3620

Edge SB, Compton CC. 2010. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.

Foster RS, 2008. *Technique of diagnosis of palpable breast masses*. In Harris JR, Lippman ME. Morrow M, Osborne CK. *Disease of the Breast.* Philadelpia: Lippincott William & Wilkins. hlm. 95–100.

Foster, J.S., Henley, D.C., Ahamed, S., and Wimalasena, J. 2001. Estrogen and Cell Cycle Regulation in Breast Cancer. *Trend in Endocrinology and Metabolism*. 12(7) : 320-327

Fourina Ayu Novianti dan Santi Wulan Purnami. 2012. Analisis Diagnosis Pasien Kanker Payudara Menggunakan Regresi Logistik dan Support Vector Machine (SVM). *Jurnal Sains dan Seni ITS* Vol 1 (1).

Gibbs, J.B. 2000. Anticancer Drug Targets: Growth Factors and Growth Factor Signaling. J. *Clin. Invest.* 105: 9-13

Gondhowiardjo, S. 2004. Proliferasi Sel dan Keganasan. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 54 (7) : 289-299

Hedenfalk IA, Ringner M, Trent JM, Borg A. 2002. Gene expression in inherited breast cancer. *Advances in Cancer Research*. (84) :1-34

Ikuta Tomoki *et al*., 2015. Resveratrol derivative-rich melinjo (*Gnetum gnemon*

L.) seed extract improves obesity and survival of C57BL/6 mice fed a high-fat diet. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. Vol. 79, No. 12, 2044–2049

Kato H, Samizo M, Kawabata R, Takano F, Ohta T. 2011. Stilbenoids from the melinjo (*Gnetum gnemon* L.) fruit modulate cytokine production in murine peyer's patch cells ex vivo. *Planta Med.* 77(10):1027-1034.

Kementrian Kesehatan Indonesia. 2010. Penatalaksanaan Kanker Payudara. Jakarta : Komite penanggulangan kanker nasional

K Narayan, Kazuhiro K,3, Yukio Y, Mari, Hideki M, Kazuki N, George M, Upender M, Amit K & Bhagavathi Narayanan. 2015. Antitumor activity of melinjo (*Gnetum gnemon* L.) seed extract in human and murine tumor models in vitro and in a colon-26 tumor-bearing mouse model in vivo. *Cancer Medicine* published by John Wiley & Sons Ltd. Available at : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4674003/pdf/cam40004-1767.pdf

Ly Quoc Trung and Dao T. T. An. 2018. Is Resveratrol a Cancer Immunomodulatory Molecule?. Frontiers in Pharmacology | www.frontiersin.org. *Pubmed (US National Library of Medicine National Institutes of Health).* 9(1255)

Lindley, C., and L. B. Michaud. 2005. *Breast Cancer, Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach Sixth Edition 2005*. United States of America: The McGraw-Hill Companies.

Manner HI, Elevitch CR. 2006. *gnetum in Traditional trees of specific islands: their culture, environment and use*. Holualoa: CRElevitch.

Martien R., Loretz B., Sandbichler AM., Bernkop-Schnűrch A., 2008, Thiolated chitosan nanoparticles: transfection study in the Caco-2 differentiated cell culture, *Nanotech.*, 1(9) 1-9

Martien R, Adhyatmika, Iramie D. K. Irianto, Verda Farid3, Dian P. 2012. *Technology Developments Nanoparticles as Drug Delivery Systems. Majalah Farmaseutik Vol. 8 No. 1*

Ndiaye, M., R. Kumar, and N. Ahmad. 2011. Resveratrol in cancer management: where are we and where we go from here? *Pubmed.* 1215:144–149.

Panis C, Victorino VJ, Herrera ACSA, Freitas LF, De Rossi T, Campos FC, *et al*. Differential oxidative status and immune characterization of the early and advanced stages of human breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 133(3):881-888.

Prima, Y., Anindita, C., Marchira, C. R., & Prabandari, Y. S. (2010). Hubungan Antara Pemberian Radioterapi Dengan Terjadinya Distress , Anxiety , dan Depresi Pada Penderita Kanker Payudara. *Berita Kedokteran Masyarakat*. 26(1), 1–6.

Pusat Data Informasi Kanker Payudara. 2013. *Stop Kanker*. Diolah berdasarkan Data Riset Kesehatan Dasar 2013, Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan RI, Pusdatin Kementerian Kesehatan RI

Singh, H, R Sharma, and M Joshi. 2014. Transmucosal delivery of docetaxel by mucoadhesive polymeric nanofibers. *Journal of Electrical and Biomedical Engineering* 1 (1), 17-27.

Singh, K, N Arora, and T Garg.Durand, C, A *Alhammad*, and KC Willett. 2012. Practical considerations for optimal transdermal drug delivery.*Am J Health Syst Pharm*.69:116–24.

Suryaningsih, E.K., dan B.E. Sukaca, 2009. *Kupas Tuntas Kanker Payudara*. Paradigma Indonesia. Yogyakarta: 1-146.

Tambunan GW, Lukito JS, 2007. *Strategi deteksi kanker payudara stadium awal*. Jakarta: Cermin Dunia Kedokteran. hlm. 55–9.

Tani, H., S. Hikami, S. Iizuna, M. Yoshimatsu, T. Asama, H. Ota, *et al*. 2014. Pharmacokinetics and safety of resveratrol derivatives in humans after oral administration of melinjo (*Gnetum gnemon* L.) seed extract powder. J. *Agric. Food Chem*. 62:1999–2007.

Tatefuji T, Yanagihara M, Fukushima S, Hashimoto K. 2014. Safety assessment of melinjo (*Gnetum gnemon* L.) seed extract: acute and subchronic toxicity studies. *Food Chem Toxicol.* 67(230-5). doi: 10.1016/j.fct.2014.02.030.

Yanaghira M *et al*., 2012. Inhibitory Effect of Gnetin C, a Resveratrol Dimer from Melinjo (*Gnetum gnemon*), on Tyrosinase Activity and Melanin Biosynthesis. *Biol. Pharm. Bull.* 35(6) 993–996

Yayasan Kanker Payudara Indoesia. 2018. Kematian Akibat Kanker Payudara pada 2018 capai 627ribu Orang. https://pitapink-ykpi.or.id/kematian-akibat-kanker-payudara-pada-2018-capai-627-ribu-orang/?lang=en. Diakses tanggal 15 April 2019

Williams, A. C., & Barry, B. W. 2012. Penetration enhancers. *Advanced drug delivery reviews*, 107(*64*) : 128-137

World Health Organization. 2018. *Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. International Agency for research on Cancer*. Press Release N 263

World Health Organization. 2014. Cancer Country Profiles. Cited 15 December
3.5 2018. Available at http://www.who.int/cancer/country-profiles/idn_en.pdf

SURAT PERNYATAAN

Saya bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Kintan Nur Romadhona
Tempat/Tanggal Lahir : Cilacap, 10 Januari 1999
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Farmasi
Perguruan tinggi : Universitas Muhammadiyah Purwokerto
Judul Karya Tulis : ACENT (*ANTICANCER* NANO TRANSDERMAL) KOMBINASI GNETIN C DAN TRANSRESVERATROL DARI BIJI MELINJO SEBAGAI AGEN KEMOPREVENSI UNTUK OPTIMALISASI TATA LAKSANA KANKER PAYUDARA

Dengan ini menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang saya sampaikan pada kegiatan Pilmapres ini adalah benar karya saya sendiri tanpa tindakan plagiarisme dan belum pernah diikutsertakan dalam lomba karya tulis.

Apabila di kemudian hari ternyata pernyataan saya tersebut tidak benar, saya bersedia menerima sanksi dalam bentuk pembatalan predikat Mahasiswa Berprestasi.

Purwokerto , 21 MAret 2019

Mengetahui,
Dosen Pendamping

Yang menyatakan

METERAI TEMPEL
TGL. 20
3589BAFF728856270
6000
ENAM RIBU RUPIAH

(Dr. Nunuk Aries Nurulitas, M.Si., Apt)
NIP/NIDN. 0602047503

(Kintan Nur Romadhona)
NIM. 1608010078